

**ZUR LOKALISATION DES AUSTRALIA-ANTIGENS
(HEPATITIS B-ANTIGENS)
IN DEN MENSCHLICHEN PLASMAFRAKTIONEN
NACH COHN**

Hartmut Wolf

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0051

AUS DEM INSTITUT FÜR ANAESTHESIOLOGIE DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

K-Vorstand: Priv. Doz. Dr. U. Finsterer

ZUR LOKALISATION DES AUSTRALIA-ANTIGENS (HEPATITIS
B-ANTIGENS) IN DEN MENSCHLICHEN PLASMAFRAKTIONEN
NACH COHN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Hartmut Wolf
aus
Heidenheim/Württemberg

Jahr 1975



Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Enzenbach

Mitberichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Finsterer

Dekan:

Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

20. 1. 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	
Vorkommen des Au-Ag	
im Serum	
der gesunden Bevölkerung	1
von Kranken	3
in anderen Organen	13
chemische und physikalische Eigenschaft	14
Infektiosität Au-Ag-positiver Lösungen	15
 <u>Eigene Untersuchungen</u>	
Material und Methoden	
Material	17
Plasmafraktionierung nach COHN	18
Immunelektrophorese	22
 Ergebnisse	24
Diskussion der Ergebnisse	25
 Zusammenfassung	28
 Literaturnachweis	29
 Lebenslauf	38

EINLEITUNG

Vorkommen des Australia-Antigens (Au-Ag)

In den letzten Jahren sind viele Arbeiten erschienen, die sich mit dem 1963 von BLUMBERG entdeckten Au-Ag beschäftigen, um dessen Vorkommen, Natur und Bedeutung zu klären. BLUMBERG fand 1963 nur im Serum von Personen, die mehrfach Transfusionen erhalten hatten, ein Isopräzipitin, das in der OUCHTERLONY-Agargeldiffusion eine klare Präzipitationslinie mit dem Serum eines australischen Ureinwohners bildete. Diese Präzipitationslinie färbte sich mit Azokarmin, einer Proteinfarbe und schwach mit Sudanschwarz (8).

Vorkommen bei der gesunden Bevölkerung

Seither wurde dieses Antigen, Australia-Antigen genannt, zu einem unterschiedlichen Prozentsatz im Serum der gesunden Bevölkerung gefunden, insbesondere bei Menschen, die keinen Anhalt für einen Leberschaden boten. (s. Tab. 1)

Tab. 1 (nach 7, 18, 26, 28, 34, 61, 66)

Amerika

Eskimos, Alaska	0,3	Prozent
Athabaskan-Indianer, Alaska	0	
Cashinahua-Indianer, Peru	20,3	
Quechua-Indianer, Peru	0	
Haida-Indianer, Kanada	0	
Maya-Indianer, Yukatan	0,07	
verschiedene Indianer in Mexiko	0,3	
Navajo-Indianer, USA	0	
Sioux-Indianer, Süd-Dakota	0	
Neger, Brasilien	2,5	
Neger, Georgia Maryland	0	
Weisse, Brasilien	0	
Weisse, Georgia Maryland	0	
Bevölkerung, USA	0,1-1	

Afrika

Bantu, Süd-Afrika	2,8	Prozent
Farbige, Süd-Afrika	0	
Pare, Tansania	0,8	
Tristan da Cunha	0	
Ghana	9,5	

Asien

Inder, Süd-Indien	2,4	
Japaner	0,5-1	
Tokyo	1,2	
Chinesen, USA, Taiwan	0	
Bevölkerung, Taiwan	13,0	
Israelis	1,2	
Jordanier	0	
Filipinos, Cebu	4,8	
Filipinos, Manila	4,6	
Vietnamesen	6,3	

Europa

West- und Mitteleuropäer	0,1-1	
Lappen, Finnland	0	
Finnen	0,1	
BRD		
Bayern (Blutspender)	0,3 - 0,4	
Heidelberg (Blutspender)	0,8	
Göttingen (Blutspender)	0,5	
medizin. gesundes Personal	2,9	
Schweiz	0,2 - 0,36	
Spanien, Jugoslawien, Sardinien	höhere Prozent=	
	zahlen	
Portugiesen	2,2	
Griechen	1,8	

Ozeanien

Eingeborene, Australien	2,1	Prozent
Melanesier, Neu-Guinea	3,6	
Mikronesier, Mikronesien	7,2	
Polynesier	2,3 - 2,5	

Vorkommen des Au-Ag bei Krankheiten

Bei den nun aufgezeigten Krankheiten wurde das Au-Ag zu einem höheren Prozentsatz als in gesunden Personen im Serum gefunden.

Hepatitis

Die auffallendste Häufung des Au-Ag fiel im Zusammenhang mit der Hepatitis auf. Bevor hierauf genauer eingegangen wird, muss zum Verständnis der Verwirrung über die Differentialdiagnose "infektiöse Hepatitis und Serumhepatitis", die vor den Willowbrook-Studien fast nur anamnestetisch gestellt wurde, auf ebendiese hochinteressanten Studien genauer eingegangen werden, da diese Arbeitsgruppe in Willowbrook zeigen konnte, dass der orale bzw. parenterale Infektionsweg nicht zur Differentialdiagnose der infektiösen Hepatitis bzw. Serumhepatitis beiträgt. Die Autoren kommen vielmehr zu dem Schluß, dass der Unterschied durch das Au-Ag zu erkennen ist. Aufgrund dieser Studien wird das Au-Ag von den meisten Autoren als spezifisch für die Serumhepatitis betrachtet.

Willowbrook-Studien (21, 39, 40, 41, 42)

Neuzugelassene Kinder zur Willowbrook-Schule für geistig behinderte Kinder wurden mit Stuhl oral und Serum oral und intramuskulär infiziert, da diese Stuhl- und Serumproben von Kindern gewonnen worden waren, die an einer in der Willowbrook-Schule grassie-

renden milden Hepatitis erkrankt waren.

Unter anderem konnte entdeckt werden, daß der Willowbrook-Serum-Pool Nr. 5 (WSP-5) sowohl oral als auch intramuskulär gegeben Hepatitis übertragen kann. WSP-5 wurde aus Serumproben von 27 "Willowbrook-Studien-Patienten" 3 bis 5 Tage vor Auftreten von Gelbsucht gewonnen und zusammengestellt.

1 ml dieses WSP-5 oral gegeben erzeugte bei 9 von 11 Kindern nach 30 bis 58 Tagen eine 1 Woche bis 3 Wochen anhaltende anikterische (SGOT über 100 E) oder ikterische Hepatitis.

0,25 ml desselben WSP-5 intramuskulär gegeben führte bei 5 von 10 Kindern nach 66 bis 102 Tagen zu einer 2 1/2 bis 9 Wochen anhaltenden anikterischen oder ikterischen Hepatitis.

Die Autoren schließen daraus, daß der WSP-5 die Hepatitisviren A und B gleichzeitig enthalte, da er das eine Mal eine Hepatitis ähnlich einer epidemischen, das andere Mal eine Hepatitis wie eine Serumhepatitis erzeugen konnte (41).

Von den 5 erkrankten Kindern im zweiten "intramuskulären Versuch" hatten 4 schon ein halbes Jahr vorher am ersten "oralen Versuch" teilgenommen. Unter ihnen war auch das Kind MIR, von dem die für die weiteren Versuche so bedeutende Serumproben MS-1 und MS-2 gewonnen wurden. Die Serumproben von MIR, während der letzten Woche vor der ersten "oralen Gelbsuchtattacke" gewonnen, wurden gepoolt und MS-1 bezeichnet. Die Serumproben desselben Kindes, 5 Tage vor Beginn der zweiten "intramuskulären Gelbsuchtattacke" gewonnen, wurden MS-2 genannt (41).

Nun konnte weiterhin gezeigt werden, daß das MS-1-Serum sowohl oral als auch intramuskulär (0,1 - 0,2 ml)

gegeben bei Kindern nach 4 bis 7 Wochen eine 1 bis 3 Wochen dauernde anikterische oder ikterische Hepatitis erzeugen konnte, die im Serum immer Au-Ag-negativ war, einen steilen Anstieg und Abfall der SGOT-Aktivität und eine Thymoltrübung von 14 MacLagan-Einheiten aufwies — diese Hepatitis ähnele (so die Autoren) also sehr der epidemischen Hepatitis bzw. sei identisch mit der epidemischen Hepatitis A.

MS-2-Serum oral (0,5 ml) gegeben führte nach einer relativ längeren Inkubationszeit von 12 bis 15 Wochen zu einer 1 1/2 bis 10-wöchigen anikterischen oder ikterischen Hepatitis. MS-2-Serum intramuskulär (0,25 ml) führte bei den meisten Kindern nach 6 bis 13 Wochen zu einer meist 10-wöchigen Hepatitis. Die durch MS-2 erzeugten Hepatitiden waren charakterisiert durch Auftreten von Au-Ag in 97% der Fälle, bei einem Drittel länger als viele Monate, wesentlich langsamerem Anstieg und Abfall der SGOT und wesentlich geringeren Thymoltrübungseinheiten im Vergleich zu den MS-1-Hepatitiden. Die MS-2-Hepatitis sei also identisch mit der Serumhepatitis.

Interessant war auch die Feststellung der homologen Immunität gegen eine erneute Erkrankung nach Zweitinfektion mit MS-1- bzw. MS-2-Serum. Eine heterologe Immunität besteht allerdings nicht.

Vielleicht sollte man bei den Willowbrook-Studien noch folgenden Punkten Beachtung schenken:

- Im Gegensatz zu den Willowbrook-Studien, die zeigten, daß die MS-1-Hepatitis (mit dem vermuteten Virus A) und die MS-2-Hepatitis (vermutetes Virus B) sowohl jeweils oral als auch parenteral in einem hohen Prozentsatz übertragbar sind, ergaben 1946 Versuche an Freiwilligen, daß Serum von Kranken, die an einer Hepatitisepidemie in einem Zeltlager litten, zu einem hohen Prozentsatz, oral gegeben,

Hepatitis nach 17 - 37 Tagen erzeugen konnte, wogegen parenterale Gabe von Serum dieser "infektiös Hepatitiskranken" keine Hepatitis erzeugen konnte. Ebenso war die Übertragung einer Hepatitis mit dem Serum eines Mumpskranken mit zwei bis vier-einhalbmonatiger Inkubationszeit oral nur zu einem geringen und parenteral zu einem hohen Prozentsatz möglich.

- Wenn, wie die Autoren annehmen, im WSP-5 wirklich die Hepatitisviren A (MS-1) und B (MS-2) sich befinden, warum erkranken dann die oral mit WSP-5 infizierten Kinder nur an der charakteristischen MS-1-Hepatitis und nicht auch an der MS-2-Hepatitis mit langer Inkubationszeit und langem Verlauf? Eine heterologe Immunität liegt ja nicht vor, wie spätere Versuche zeigten. Könnte es nicht sein, daß ein und dasselbe Hepatitis-erzeugende-Agens im WSP-5 bei dem Kind MIR auf seinem intramuskulären Weg im zweiten Versuch zur Leber eine Veränderung erfuhr, die einen anderen Hepatitisablauf nach sich zog als nach dem gänzlich anderen oralen Weg?

- Die MS-1- und MS-2-Hepatitis seien "beide mild" gewesen (41), obwohl der Verlauf der Serumhepatitis allgemein als schwerer gilt (74 und Tab. 2).

Tab. 2 (nach 16, 19, 54)

	chron. Verlauf und Leberkoma	Letalität
Kontakthepatitis	2,5 %	0,2 - 20 %
Serumhepatitis	11,4 %	5,6 %
Transfusionshep.	14,5 %	7,9 - 12 %
Hämolysehep.	40 %	

- Es wurden Hepatitisfälle 14 bis 16 Tage nach Mehrfachtransfusionen beobachtet (16). Selbst un-

ter der Annahme, daß diese parenteral durch Hepatitisvirus A hervorgerufen wurden, sind diese Inkubationszeiten doch kürzer als die nach MS-1 (Virus A?) -Infektion folgenden Inkubationszeiten von 28 bis 35 Tagen. Es scheinen also noch andere Faktoren eine Rolle zu spielen.

- Man fand während der ersten 4 Wochen bei Erkrankungen an akuter Hepatitis höhere Thymoltrübungswerte bei der Hepatitisgruppe mit Au-Ag im Serum im Vergleich zur Au-Ag-negativen (30). Im Gegensatz dazu wiesen die Au-Ag-positiven MS-2-Hepatitisiden Thymoltrübungswerte von durchschnittlich 8,5 MacLagan-Einheiten auf, während die Au-Ag-negativen MS-1-Hepatitisiden durchschnittlich 14 Einheiten aufwiesen (41).

Unabhängig davon wie sich die Diskussion über die Willowbrook-Studien entwickeln wird, bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede in Klinik und Biochemie zwischen Au-Ag-positiven und -negativen Hepatitisiden (s. Tab. 3 nach 72)

Tab. 3

	Au-Ag-neg. (n = 52)	Au-Ag-pos. (n = 52)
Auslandsreise, Hepatitis in Familie oder Freundes= kreis, Austerngenuß in letzten 8 Wochen	81 %	-
Transfusion, Injektion, ärztl. Eingriff, Umgang mit infektiösem Material in letzten 3 - 5 Monaten	-	67 %
Fieber	48 %	11 %
Kopfschmerz	26 %	13 %
Diarrhoe	30 %	11 %
Tage von Ikterusbeginn bis max. SGPT-Werten	5,5 ± 4,5	8,5 ± 5,9
SGOT-Höchstwerte in mU	405 ± 321	673 ± 355
steiler SGPT-Anstieg vor 10. Tag nach Ikterusbe= ginn	50 %	23 %
verzögerter SGPT-Abfall nach Ikterusbeginn	8 %	41 %
Transaminasenrezidiv gamma-Globuline	23 %	4 %
Beginn der Behandlung	23 %	21 %
Ende der Behandlung	20 %	18 %
Bilirubin über 20 mg%	2 %	20 %

Die Angaben über die Häufigkeit des Au-Ag im Serum von Hepatitiskranken schwankt bei den einzelnen Autoren erheblich. Es sollen 14 - 20 % (47) bzw. 30 % (16) bzw. 44 % (28) bzw. 48 % (48) aller Virushepatitiden, 50 % aller Hepatitiden irgendwann (17) Au-Ag-positiv sein bzw. 61 % aller gemeldeten Hepatitiden in der Schweiz, wo nur die Hepatitis epidemica meldepflichtig ist (19). Von den Au-Ag-positiven

Hepatitisen seien 2/3 vor Ikterusbeginn schwer krank gewesen, lagen stationär, haben Injektionen und Transfusionen erhalten und wurden zum Teil operiert (28). Dem ähnlich wird von anderer Seite ausgesagt, daß von allen Virushepatitiden 13 bzw. 14 %, die der infektiösen Hepatitis zuzuzählen sind, und 34 bzw. 35 % der posttransfusionellen bzw. Serumhepatitis Au-Ag-positiv sind (47 bzw. 19). Andere berichten, daß 75 % aller Au-Ag-positiven Hepatitisen als Serumhepatitis zu bezeichnen seien (16). In einer weiteren Untersuchung waren von 100 Hepatitisen 48 Au-Ag-positiv und von diesen 48 bei nur 10 ein parenteraler Infektionsmodus wahrscheinlich (46).

akute Hepatitis A (auch epidemische, infektiöse und Kontakt-Hepatitis genannt, auch sporadischer und epidemischer Ikterus simplex (43)): Entgegen der heute hauptsächlich vertretenen Meinung, daß das Au-Ag ein spezifisches Merkmal einer Hepatitis B-Infektion sei, weshalb auch seine Umbenennung in Hepatitis B-Antigen (HB-Ag) vielfach vorgeschlagen wird - Bestrebungen, denen die oben besprochenen Willowbrook-Studien maßgeblich zugrunde liegen -, weisen viele Autoren auf das Auftreten des Au-Ag bei der epidemischen Hepatitis hin (s. Abschnitt vorher und 10, 76), bei Hepatitisen mit kurzer Inkubationszeit (19). Es sollen 13 bzw. 48 % aller infektiösen Hepatitisen Au-Ag-positiv sein (7 bzw. 19).

akute Hepatitis B (auch Serum-, Posttransfusions-, Inokulations- und postvaccinale Hepatitis genannt): Bei der Serumhepatitis ist das Au-Ag transitorisch zu 41 - 82 % (76), 75 % (16) und 80 % (34) nachweisbar und zwar vom Ende der Inkubationszeit (19) bzw. 14 Tage vor Krankheitsbeginn (76) bzw. 1 - 4 Wochen vor Erkrankung und Transaminasenanstieg (34), selten schon 10 - 14 Tage nach Bluttransfusion (16). Es erreicht den höchsten Titer (Verdünnung 1:512) zu Beginn der Beschwerden, und besitzt bei Ikterusbeginn

so hohe Titer, daß die Überwanderungselektrophorese zuverlässig Au-Ag-positive Seren anzeigt (28).

Es ist meist nach 1 1/2 - 2 Monaten nicht mehr nachweisbar (28). Beim Au-Ag- Negativwerden besitzen 1/4 der Patienten noch erhöhte Serumtransaminasenaktivität (34). Mit dem Abklingen der pathologischen Blutwerte (GOT, GPT), wobei die SGPT Werte gegenüber der Au-Ag-negativen Hepatitis höher sind, verschwindet das Au-Ag aus dem Serum und der Leber und ist dort selbst mit dem für den Au-Ag-Nachweis 10 - 1000 mal empfindlicheren (19) Radioimmunassay gegenüber der Überwanderungselektrophorese nicht mehr nachweisbar (52, 30), allerdings 2 bis 4 Wochen länger als mit der Überwanderungselektrophorese (34). Häufig erfolgt eine Serokonversion von Au-Ag zu Australia-Antikörper beretis im Inkubationsstadium der Hepatitis (45).

Die zu 97 % Au-Ag-positiven MS-2-Hepatitis zeigen das Au-Ag im Serum nach intramuskulärer Infektion zwischen dem 22. und 43. Tage und nach oraler Infektion zwischen dem 61. und 81. Sein Erscheinen ging der ersten SGOT-Erhebung fast immer voraus und verschwand bei über der Hälfte der Individuen vor Normalisierung der SGOT-Werte. Bei 6 der beobachteten 14 Fälle persistierte das Au-Ag über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren (42, 21).

Hämodialyse-Hepatitis zu 55 % Au-Ag-positiv (79) bzw. seien 8,3 % der Hämodialyse-Patienten Au-Ag-positiv (67).

Transfusionshepatitis zu 54 % Au-Ag-positiv (7). Sie tritt auch nach Transfusion Au-Ag-negativen Blutes auf (74). Transfusion Au-Ag-positiven Blutes führt zu 74 % der Fälle zu einer Hepatitis (64).

Hepatitis der Drogensüchtigen fast nur Au-Ag-positiv (19).

Phenolisatin-Hepatitis, die in ihrer akuten Form sich nicht von einer Virushepatitis unterscheiden läßt, sei "fast stets" Au-Ag-negativ (51). Phenolisatin und seine Derivate sind Bestandteile der meisten Abführmittel.

Die akute Hepatitis heilt meist aus, kann aber zu 2 - 10 % einen chronischen Verlauf nehmen, ohne daß wiederum chronische Verläufe erkennbar aus einer akuten Hepatitis hervorgegangen sein müssen. Die Au-Ag-Persistenz von 11 % ist fast immer mit Andauer der Erkrankung vergesellschaftet. Von 154 Au-Ag-positiven Hepatitiden gingen 14 in eine chronisch persistierende und 6 in eine chronisch aggressive Hepatitis und 5 in eine Cirrhose über, wohingegen von 154 Au-Ag-negativen nur 8 in eine chronisch persistierende Hepatitis und eine in eine Cirrhose überging (34).

Lebercirrhose: zu 0 - 26 % in der Immundiffusion (34), zu 11,2 % (30) - ca. 20 % (19) Au-Ag-positiv.

hepatische Porphyrrie: zu 4 % Au-Ag-positiv (30).

Siderophilie: zu 4 % Au-Ag-positiv (30).

Lepra lepromatosa: zu 9,4 %, tuberkuloide zu 3,4 % Au-Ag-positiv (34).

Down-Syndrom: zu 1 - 5 % in USA, über 5 % in BRD (70) bzw. zu 29 % (7) Au-Ag-positiv, wobei die männlichen doppelt so häufig betroffen seien (47). Patienten mit Down-Syndrom erkrankten bemerkenswerterweise häufiger an akuter Leukämie (7) und Hepatitis (77). Patienten mit Down-Syndrom und Au-Ag im Serum haben signifikant höhere SGPT-Spiegel - durchschnittlich 38 E - als diejenigen ohne Au-Ag (7, 47).

Leukämie: (7)

akut myeloische	14 % Au-Ag-positiv
chronisch myeloische	0 % "
akut lymphatische	12 % "
chronisch lymphatische	4 (30) - 10 % "

Diabetes mellitus: zu 6,3 % Au-Ag-positiv. Fast die Hälfte der Au-Ag-positiven hatte schon mal eine Hepatitis durchgemacht. Diabetiker erkranken häufiger an Hepatitis als die gesunde Bevölkerung (26).

Thalassämie: zu 4,2 % Au-Ag-positiv (8) bzw. 30 % der Thalassämiekranken, die Transfusionen erhielten.

Periarteritis nodosa, Lupus erythematodes, M.Hodgkin seien zu 2 - 20 % Au-Ag-positiv (19).

bei IgA-Paraproteinämie kommt das Au-Ag gehäuft vor (34).

Au-Ag-negativ sind folgende Hepatitisformen und andere Lebererkrankungen:

- Halothan-Hepatitis (6)
- die epidemische Hepatitis der Kinder mit Herbst-Winter-Frühjahr-Häufigkeitsgipfel
- die Austern- und Muscheln-Hepatitis sei vermutlich immer Au-Ag-negativ (71).
- Leberzirrhosen mit anderer Ätiologie als Virushepatitis, wie alkoholische Zirrhose, M. Wilson, Hämochromatose und primär biliäre Zirrhose sind selten Au-Ag-positiv (34). 2 untersuchte Fälle von infektiöser Mononukleose waren Au-Ag-negativ (59).

Noch keine Angaben wurden gefunden über das Vorkommen des Au-Ag bei den zahlreichen Hepatitisformen bedingt durch Arzneimittel und Infektionserreger (Aufstellung dieser Formen bei 74).

Vorkommen des Au-Ag außerhalb des Serums

Außer im Serum konnte das Au-Ag auch noch nachgewiesen werden im Fibrinogen (70, 1), im konzentrierten Harn, selbst wenn das Au-Ag im Serum nicht nachweisbar war (27), im Stuhl, Galle, Synovialflüssigkeit, Pleura, Peritonealflüssigkeit (70), Amnionflüssigkeit (35), Menstrualflüssigkeit (19). Mit fluoreszierenden Antikörpern konnte das Au-Ag in und auf der Oberfläche der Leberzellkerne von Patienten mit Virushepatitis nachgewiesen werden, deren Träger auch im Serum Au-Ag-positiv waren (31, 77). Mit der empfindlichen Immunfluoreszenztechnik wurde in 13 % von unausgewählten Sektionsfällen in Leberkryostatschnitten das Au-Ag gefunden (35).

Alle 32 Feten, deren Abtreibung bei 14 von ihnen wegen Röteln bzw. Rötelnimpfung der Mutter, bei 17 aus sozialer und psychiatrischer Indikation und bei 1 wegen Erkrankung der Mutter an Hepatitis B vorgenommen wurde, zeigten in sämtlichen 32 untersuchten Fällen im indirekten Immunfluoreszenzverfahren mit jedem geprüften menschlichen oder tierischen Serum, das in der Immunelektrophorese Australia-Antikörper enthielt, eine Reaktion mit einem Antigen, das an den epithelialen Oberflächen der Sammelrohre, Kelche, Nierenbecken, Ureteren und der Harnblase lokalisiert ist. Dieses von den Autoren fetorenales Antigen (FRA) genanntes Antigen reagierte aber nicht nur mit Australia-Antikörper-positiven Seren, sondern auch mit Seren, die in der Immunelektrophorese sowohl Au-Ag-negativ und Australia-Antikörper-negativ waren, ja sogar Au-Ag-positiv. (s. Tab. 4 nach 35)

Tab. 4: Nachweis von Serum-Antikörpern gegen FRA mittels Nierenkryostatschnitten von menschlichen Feten.

	Serum in der Immunelektro- phorese		Untersuchte Fälle	Anti- FRA- pos. Fälle
	Au-Ag	Australia- Antikörper		
Ak. Hepatitis	pos.	neg.	32	7
Blutspender	neg.	neg.	100	14
Nierentumore	neg.	neg.	115	15

Der bei den gesunden Blutspendern immunfluoreszenzoptisch gefundene Prozentsatz von 14 % Anti-FRA-positiven Spendern entspricht dem in anderen Untersuchungen mit der gegenüber der Immunelektrophorese wesentlich empfindlicheren Radioimmunassay-technik festgestellten Prozentsatz von 14,4 % Australia-Antikörper-positiven gesunden Blutspendern (35). Interessant und in seiner Bedeutung noch nicht geklärt ist das Auftreten des Anti-FRA im Serum von allen bis jetzt untersuchten 15 Fällen von Patienten mit hypernephroiden Nierenkarzinom, Adenokarzinom und Nierenbeckenpapillom. Das Australia-Antigen-Antikörpersystem bildet demnach kein "einheitliches System". Anhand von Spornbildungen im Immundiffusionstest läßt sich das Au-Ag auch schon in 5 Subtypen, zum Teil miteinander kombinierbar, einteilen (63).

Chemische und physikalische Eigenschaften des Au-Ag

Das Au-Ag wandert immunelektrophoretisch in der langsamen alpha-2- (4, 10, 63, 76, 78) und auch in der beta-Region gleichermaßen (8). Es ist ein Lipo-

protein (65, 78) mit einem Molekulargewicht von 3 und 4 mal 10^6 , wobei noch kleinere Einheiten serologisch aktiv sein können (65). Der Australia-Antikörper scheine ein gamma-Globulin zu sein (8) bzw. ist der Antikörper mit der Äthanolfraktionierung bei den gamma-Globulinen zu lokalisieren (59).

Elektronenmikroskopisch ist das Au-Ag oder die Au-Antigenizität im Serum mit Partikeln verbunden, die sphärisch ca. 220 Angström messen sowie tubulären Formen von gleichem Durchmesser, aber verschiedener Länge, ebenso 450 Angström messenden runden Partikeln mit einem färberisch darstellbaren Kern von 290 Angström. Alle drei beschriebenen Partikel verklumpen miteinander bei Zugabe von Australia-Antikörper-haltigem Serum (15).

In den Hepatozytenkernen von Patienten mit Hepatitis B läßt sich ein sphärisches Partikel mit 280 bis 300 Angström im Durchmesser beobachten (35).

Infektiosität Au-Ag-positiver Lösungen

Das Maß der Infektiosität Au-Ag-positiver Lösungen wird unterschiedlich angegeben: Au-Ag-positive Proben sollen mit Sicherheit eine Au-Ag-positive Hepatitis erzeugen (27). 3 von 9 Empfängern, die Blutkonserven von später als Au-Ag-positiv erkannten Spendern erhalten hatten, entwickelten eine Hepatitis (61). Die Empfänger Au-Ag-positiven Blutes erkrankten zu 50 % (11), 53 % (23) bzw. 74 % (34).

Seit dem Ausschluß Au-Ag-positiver Spender für Bluttransfusion seit 1970 konnte die Hepatitisrate auf 2 % gesenkt werden bzw. wurde das Hepatitisrisiko um 25 - 37 % gesenkt (34), nachdem schon der Ausschluß der Spender mit erhöhten Transaminasen seit 1967 die Hepatitis Häufigkeit von 10 % auf 5 %

nach ein- bis mehrmaliger Bluttransfusion verminderte (2). Eine jüngere Untersuchung konnte allerdings eine signifikante Senkung der posttransfusionellen Hepatitisrate seit Herausnahme Au-Ag-positiver Spender für die Transfusion nicht beobachten (3).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material

Untersucht wurden 15 Plasmen von 15 Blutspendern, die sich bei der Spender-Routineüberprüfung auf Au-Ag mit der Immunelektrophorese im ersten Halbjahr 1971 in der "Blutbank Dr. Rasch" als Au-Ag-positiv erwiesen. Zur Spende in diesem Hause waren nur Spender zugelassen, die anamnestisch unter anderem keinen Anhalt für eine für die Blutspende nachteilige Krankheit bieten, insbesondere nie an einer Gelbsucht erkrankt waren, die viraler Genese gewesen sein könnte. Der so dennoch gefundene Prozentsatz von Au-Ag-positiven Spendern betrug an der "Blutbank Dr. Rasch" 0,3.

Methoden

Plasmafraktionierung nach COHN

Die Plasmafraktionierung von #5 Au-Ag-positiven Plasmen erfolgte in der "Blutbank Dr. Rasch" in München, wie sie dort routinemäßig ausgeübt wurde (36), lediglich die Fraktionen II und III bei geändertem pH und Äthanolprozentsatz, was keine Änderung in der Zusammensetzung der präzipitierten Proteine bewirken soll (38).

Herstellung der Fraktion I (Fibrinogen, AHG)

Es genügt der im normalen menschlichen Plasma vorhandene pH-Wert 7,3.

Benötigt wird ein Alkoholgehalt von 8 %. Die dazu nötige Menge X von 96 %igem Alkohol läßt sich aus folgender Formel errechnen:

$$X = V \cdot \frac{G-A}{R-G}$$

V = Volumen der Ausgangslösung

G = %-Gehalt der gewünschten Lösung

A = %-Gehalt der Ausgangslösung

R = %-Gehalt der Reagenzlösung (= 96 %)

Der wegen Verdunstungsgefahr auf -30°C abgekühlte Alkohol wird langsam in das auf -3°C gekühlte Plasma hinzugetropft, um eine Denaturierung der Eiweiße durch Alkohol in der Wärme zu vermeiden. Die Tropfen sollten über eine Entfernung von nur 1 - 2 cm fallen, da eine größere Fallhöhe den Alkohol nur unnötig erwärmen würde. Danach 20 Min. bei ca. -3°C mischen, um eine gleichmäßige Durchmischung des Plasmas mit Alkohol zu erreichen. Abschließend wird 30 Min. lang bei 3000 Umdrehungen/Min. und 0°C - Kühlung (Erwärmung durch Luftreibung!) zentrifugiert. Von dem sogenannten "Präzipitat" kann das überstehende

"Zentrifugat" abgegossen werden.

Herstellung der Fraktionen II und III (Gesamt gamma-Globuline, Teile der alpha- und beta-Globuline). Zentrifugatmenge nach Fraktion I muß bestimmt werden. Um den nötigen pH-Wert von 6,8 einzustellen, wird mit Hilfe eines Elektroden-pH-Meßgerätes, das jedesmal vor Gebrauch mit geeichten pH-7-, pH-2- und pH-4,62-Puffern geeicht werden muß, gearbeitet. Gut geeignet ist eine 1mol Zitronensäure, da dann nur unbedeutende Volumina hinzupipettiert werden müssen (0,05 - 0,5 ml je 100 ml Ausgangslösung).

Das Elektroden-pH-Meßgerät ist temperaturempfindlich, weshalb auch die Temperatur der zu messenden Lösung bestimmt werden muß, um mit einer verstellbaren Temperaturskala die pH-Messung zu korrigieren. Zwischen den einzelnen Eich- und Meßschritten muß die Elektrode immer abgetrocknet, in entmineralisiertem Wasser nachgespült und nochmals abgetrocknet werden. Die Alkoholmenge, die für den jetzt nötigen Alkoholgehalt gebraucht wird, läßt sich aus obiger Formel wieder errechnen.

$$X = V \frac{25-8}{96-25}$$

Mischen bei ca. -5° C.

Zentrifugieren.

Herstellung von Fraktion IV (alpha- und gamma-Globuline, wenig Albumin)

Wie Fraktion II und III, nur bei einem pH von 5,8 und einem Alkoholgehalt von 40 %. Mischen bei ca. -5° C.

Herstellung von Fraktion V (wenig Globuline, Albumine)

Es genügt der vorhandene Alkoholgehalt von 40 %, aber ein erniedrigter pH von 4,8 wird benötigt.

Definitionsgemäß sollen sich die pH-Angaben auf

einen Alkoholgehalt von 8 % beziehen (beim Fraktionieren nach COHN), da organische Lösungsmittel wie Alkohol Einfluß auf den pH-Wert nehmen. Erfahrungsgemäß empfiehlt es sich dann, bei einem Äthanolgehalt von 40 % beim Pipettieren der Zitronensäure schon bei einem pH-Wert von 5,3 eine Probe zu ziehen, d. h. eine Probe bis zu einem Alkoholgehalt von 8 % zu verdünnen, um dann den pH-Wert zu messen, der dann erfahrungsgemäß nun schon bei 4,8 liegt. Eine Übersicht über die bei der Plasmafraktionierung nach COHN benötigten pH-Werte, Alkoholgehalt und die in den einzelnen Fraktionen enthaltenen Eiweiße gibt Tab. 5.

Tab. 5

	pH-Wert (mit Zitro= nensäure eingestellt)	Äthanol= gehalt in %	Tempera= tur
<u>I</u> (Fibrinogen, AHG)	7,3	8	-2° C
<u>II und III</u> (Gesamt-gamma- -Globuline, Teile der alpha- und beta-Globuline)	6,8	25	-5° C
<u>IV</u> (alpha- und beta- -Globulin, wenig Albumin)	5,8	40	-5° C
<u>V</u> (wenig Globulin, Albumin)	4,8	40	-5° C

Die Fraktionen wurden aus jeweils 250 ml Plasma gewonnen, wobei die jeweilig nach Zentrifugieren gewonnene Eiweiß-Präzipitatzmenge nach Abgießen des überstehenden Serums sofort mit physiologischer Kochsalzlösung ad 100 ml gelöst wurde, um sie der anschließenden Elektrophorese zuzuführen. Dies entspricht natürlich einer Konzentrierung der Proteinfaktionen und damit auch des Au-Ag gegenüber der natürlichen Konzentration um das 2,5fache. Dieser Schritt scheint jedoch erlaubt und sogar günstig, da die Stärke der Präzipitationslinie bei der Immunelektrophorese von der Konzentration der Au-Ag-haltigen Lösung abhängt, wie eigene (s. Tab. 6) und andere (16) Verdünnungsuntersuchungen zeigten.

Tab. 6

Verdünnungsreihe eines Au-Ag-haltigen Serums mit Phys. Koch= salzlösung (Beispiel)	Stärke der Präzipitations= linie mit dem unverdünnt= en Australia-Antikörper
---	--

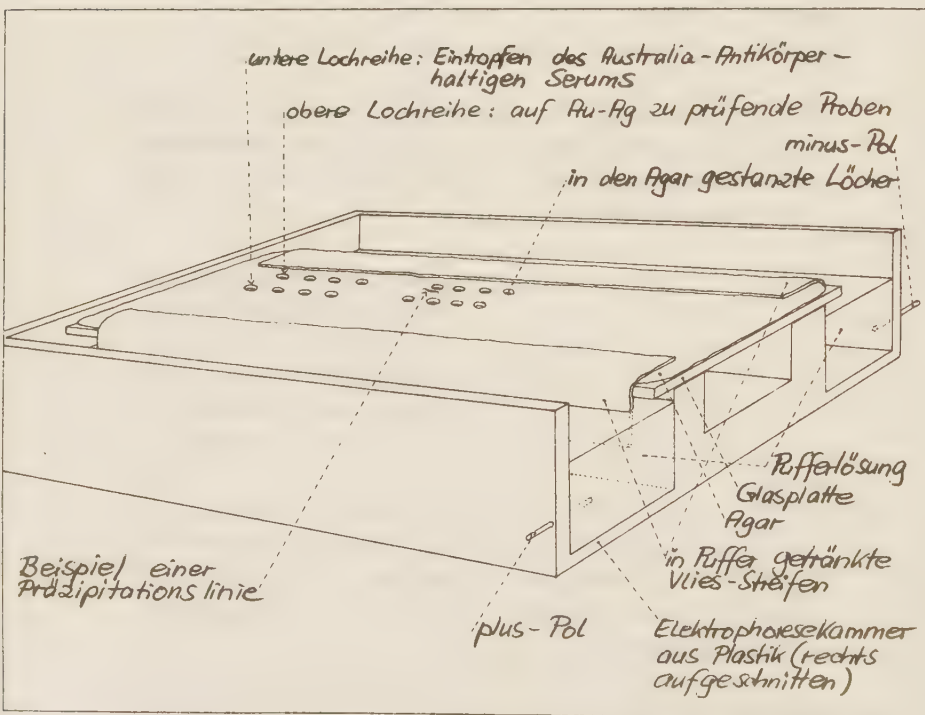
1	sehr stark
1/2	stark
1/4	normal
1/8	schwach
1/16	nicht mehr sichtbar
1/32	nicht mehr sichtbar

Ein Prozonenphänomen im Au-Ag-Überschuß, d. h. Ausbleiben der Präzipitationslinie bei starkem Überwiegen des Antigens, zeigte keines der getesteten Antiseren (64).

Immunelektrophorese

Die gelösten Fraktionen und das bei jedem Fraktionierungsschritt anfallende, dem jeweiligen Eiweißpräzipitat überstehende Serum wurden in einer Immunelektrophoreseanordnung (nach 57) auf ihren Gehalt an Au-Ag mit Australia-Antikörper-haltigem Serum überprüft. Die Identität der verwendeten Antikörper wurde mit Antikörpern von BLUMBERG verglichen.

Die Abbildung zeigt einen Schnitt durch eine Elektrophoresekammer in einer Anordnung wie sie für die Immunelektrophorese für den Nachweis des Au-Ag benutzt wurde.



Für diese Immunelektrophoreseanordnung benötigt man einen 0,75 %igen Agar, der mit einem Puffer hergestellt werden muß, dessen pH (8,1 - 8,5) das Au-Ag anodisch laufen läßt.

Bestandteile des Puffers:

Na-diaethylbarbituricum	8,142 g
Na-aceticum	6,476 g
n/10 HCl	90,0 ml
Aqua dest.	ad 1000,0 ml

25 x 7,5 cm große Glasplatten wurden mit 7,5 ml dieses Agars begossen. Nach Erstarren wurden in Stromrichtung 2 Löcher mit 0,4 cm Durchmesser in 1 cm Abstand gestanzt - mehrere solcher Lochpaare dann daneben in 0,7 cm Abstand. In die Löcher auf der Kathodenseite wurden die zu untersuchenden Fraktionen und Überstände bis zum Rande eingetropft. Die Löcher auf der Anodenseite mit entsprechender Menge Antikörper. Die Elektrophorese-Kammer enthielt ebenfalls oben erwähnten Puffer. Vlieseline-Streifen verbanden den Puffer mit den Glasplatten. Bei Anwendung einer Stromstärke von 50 mA konnten die Ergebnisse nach 3 h abgelesen werden. Au-Ag-positive Proben ließen sich an einer milchigen Präzipitationslinie in Richtung Australia-Antikörper-Loch erkennen.

Ergebnisse

Die Auftrennung von 15 Au-Ag-positiven Plasmen in die Plasmafraktionen nach COHN und die Untersuchung dieser einzelnen Fraktionen in der Immunelektrophorese auf den Gehalt von Au-Ag zeigte, daß das Au-Ag weder in Fraktion I (Fibrinogen) noch in Fraktion II und III (gamma-Globuline und Teile der alpha- und beta-Globuline) zu finden war. Dagegen waren 12 Proben (= 80 %) der Fraktion IV (alpha- und beta-Globuline und wenig Albumin) und 12 Proben (= 80 %) der Fraktion V (Albumine und wenig Globuline) Au-Ag-positiv (s. Tab. 7).

Die Ergebnisse decken sich mit denen anderer Autoren, die das Au-Ag bei den alpha- und beta-Globulinen lokalisierten (s. S. 14), widersprechen aber den Untersuchungen anderer, die das Au-Ag bei der Fibrinogenfraktion fanden (siehe "Diskussion der Ergebnisse - ad Fraktion I", S. 25)

Tab. 7

Plasma		Fraktionen				Überstand nach Fraktion			
Nr.	Au-Ag-Gehalt	I	II+ III	IV	V	I	II+ III	IV	V
1	+			+	+	+	(+)		
2	++			+	(+)	++	+	+	
3	+			(+)	(+)	+			
4	++			(+)	+	++	+		
5	++			(+)	(+)	++	+		
6	++			(+)	(+)	++	+	(+)	+
7	++			+		++			(+)
8	++					+	(+)		
9	++				+	++	+	(+)	(+)
10	++			(+)	(+)	++	x		+
11	++			(+)	(+)	++	x		+
12	++			+	+	x	x	x	x
13	+			(+)	+	++	++	(+)	(+)
14	+			(+)	(+)	+	+		(+)
15	+					++	++	+	

Präzipitationslinien

++ = sehr intensiv

+ = gut sichtbar

(+)= schwach sichtbar

x = Proben gingen versehentlich verloren

ad Fraktion I

Die Feststellung, daß in der "Fibrinogenfraktion" (= Fraktion I nach COHN) das Au-Ag nicht zu finden war, ist insofern interessant, da von verschiedenen Autoren das Au-Ag mit Infektiosität in Zusammenhang gebracht wird (s. S. 15), auf der anderen aber die Fibrinogengabe in Form von Fraktion I nach COHN mit einem erhöhten Hepatitisrisiko verbunden ist (1, 9,

12, 18, 44, 62, 63). Und zwar soll die Fibrinogen-gabe zu 14,9 - 17,6 % (18) bzw. zu 31 % (9) eine Hepatitis nach sich ziehen. Nach den vorliegenden Untersuchungen bedeutet dies, daß die "Fraktion I-Hepatitis" nicht durch eine Au-Ag-positive Lösung verursacht wird.

Dieses Versuchsergebnis, daß nämlich die Fraktion I Au-Ag-negativ ist, steht im Gegensatz zu Versuchsergebnissen anderer Autoren (1), die das Au-Ag in Fraktion I nachweisen konnten. Diese Differenz der Versuchsergebnisse findet vielleicht ihre Erklärung in der Tatsache, daß die Autoren die Fraktion I nicht bei einem Äthanolgehalt von 8 % - wie in dieser Arbeit verwendet -, sondern bei einem Äthanolgehalt von 10 % gewonnen haben, wie das Antwortschreiben von Herrn Dr. ANDRASSY auf eine diesbezügliche Frage mitteilte. Allerdings scheint es unwahrscheinlich, daß dieser relativ geringe Unterschied im Äthanolgehalt die Differenz der Ergebnisse erklärt, da das Au-Ag bei 25 % Äthanol nicht nachzuweisen war (siehe Fraktion II und III bei allerdings gering verändertem pH von 7,3 auf 6,8). Vielmehr erscheint das Au-Ag erst bei 40 % Äthanol (allerdings bei pH 5,8).

Ebenso erklärt die von obigen Autoren angewandte Mikro-OUCHTERLONY-Technik für den Au-Ag-Nachweis nicht den Unterschied der Ergebnisse. Laut PESEN-DORFER und KRASSNITZKY (57) ist die Mikro-OUCHTERLONY-Technik sogar um $\frac{1}{3}$ weniger empfindlich als die Immunelektrophorese, was, wie die Autoren vermuten, wahrscheinlich auf die relative Konzentrierung des Au-Ag bzw. des Antikörpers zurückzuführen ist, da bei letzterer diese nur in Stromrichtung aufeinander zuwandern.

Vielleicht findet die Differenz ihre Erklärung in der wahrscheinlichen Uneinheitlichkeit des Au-Ag-Antikörper-Systems (s. S. 14).

ad Fraktion II und III

Ebenfalls Au-Ag-negativ war Fraktion II und III, aus der durch weitere Aufbereitungsverfahren das heute in der Therapie immer mehr verwendete gamma-Globulin gewonnen wird. Die gamma-Globulinfraction wird teils als hepatitissicher (5, 44) als auch mit einem "geringen" Hepatitisrisiko behaftet betrachtet (19). Im kommerziellen gamma-Globulin ist das Au-Ag nicht nachweisbar (19).

ad Fraktion IV

Über die Hepatitisgefährlichkeit dieser zu 80 % Au-Ag-positiven Fraktion liegen soweit bekannt, keine Untersuchungen vor, da die alpha- und beta-Globuline therapeutisch zur Zeit keine Rolle spielen.

ad Fraktion V

Die ebenfalls zu 80 % Au-Ag-positive "Albuminfraktion" gilt als hepatitissicher, wenn sie 10 Stunden bei 60° C pasteurisiert wurde (44, 24). Die Albuminfraktion hat heute eine feste Rolle in der Therapie der Hypalbuminämie und des Schocks durch seine kolloid-osmotisch-wasserbindende Eigenschaft. Da alle sich im Handel befindlichen Präparate pasteurisiert sind, läßt sich bei dieser Fraktion keine Aussage über die Infektiosität des Au-Ag machen, da sich das Au-Ag nach Pasteurisieren von vorher Au-Ag-positiver Lösungen in der Immunelektrophorese nicht mehr nachweisen ließ, wie eigene Versuche zeigten. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu wissen, daß 10-minütiges Auskochen nicht zur Hepatitisvirus-Zerstörung führt (54).

Zusammenfassung

Die Untersuchungen der Plasmafraktionen nach COHN von Australia-Antigen (Au-Ag) -positiven Plasmen auf das Au-Ag ergaben, daß das Au-Ag bei den alpha- und beta-Globulinen (Fraktion IV) und den Albuminen (Fraktion V) zu je 80 % zu finden war. In der als hepatitisrisikoreich betrachteten "Fibrinogenfraktion" (Fraktion I) und bei den gamma-Globulinen (Fraktion II und III) war das Au-Ag nicht zu finden. Diese Ergebnisse lassen leider keinen Schluss über die Infektiosität Au-Ag-positiver Lösungen zu, da auf der einen Seite Au-Ag-negative Lösungen, nämlich die Fibrinogenfraktion und die in ihrer Infektiosität verschieden beurteilte gamma-Globulinfraktion Hepatitis übertragen können, auf der anderen Seite die Au-Ag-positive Albuminlösung schon zu einer Zeit, als noch keine Au-Ag-Bestimmungen zur Ausschaltung hepatitisgefährdender Blutspender vorgenommen wurden, als hepatitis sicher galt; allerdings wird die Albuminfraktion nur pasteurisiert in der Klinik verwendet. Das Au-Ag ist nach Pasteurisieren mit der Immun=elektrophorese nicht mehr nachweisbar.

Literaturverzeichnis

- 1 ANDRASSY K., RITZ E., SANWALD R.: Australia-Antigen-Nachweis in Fibrinogenkonzentraten und anderen gerinnungsaktiven Proteinen.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2467 - 2469 (1970)
- 2 ARNDT H., FRESE R., NACHTWEY K., LOOS W., KABOTH U., CREUTZFELD W.: Abnahme der Transfusionshepatitis nach Einführung der Transaminasenbestimmung und Au/SH-Ag-Bestimmung.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1371 (1971)
- 3 ARNDT-HANSER A.: Resultate der Au/SH-Ag-Bestimmung bei Blutspendern.
Biotest-Mitteilungen 32, 66 (1973)
- 4 BECKER M., BONACKER L., SCHWIK H. G.: Ein einfacher immunologischer Schnelltest zum Nachweis des Au/SH-Ag.
Klin. Wschr. 48, 887 (1970)
- 5 BERGER M., HÄSSIG A., ZUMSTEIN P.: Zur Frage der Hepatitisübertragung durch gamma-Globulin.
Helvetica chimica acta 37, 1545 (1966)
- 6 BIANCHI: Haloethan-Hepatitis
Schweiz. med. Wschr. 101, 1672 - 1673 (1971)
- 7 BLUMBERG B. S., SUTNICK A. I., LONDON W. TH.: Hepatitis and Leukemia: Their Relation to Australia-Antigen.
Bull. N. Y. Acad. Med. 44, 1566 - 1586 (1968)
- 8 BLUMBERG B. S., ALTER H. J., VISNICH S.: A "New" Antigen in Leukemia Sera.
JAMA 191, 541 - 546 (1965)

- 9 BOEVE N., WINTERSCHIED L., MERENDINO A.: Fibrinogen-Transmitted Hepatitis in the Surgical Patient.
Annals of Surgery 170, 833 - 838 (1969)
- 10 BONAKER L.: Virushepatitis und Au/SH-Ag.
Die gelben Hefte, Behringwerke 20, 1033 - 1038 (1970)
- 11 BÜTLER R.: Hepatitisantigene
Schweiz. med. Wschr. 101, 1641 - 1645 (1971)
- 12 CADIN: Jatrogener Ikterus
Münch. med. Wschr. 109, 1962 (1967)
- 13 COHN E. J., STRONG L. E., HUGHES W. L., MULFORD D. J., ASHWORTH J. N., MELIN M., TAYLOR H. L.: Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins.
J. Amer. chem. Soc. 68, 459 - 475 (1946)
- 14 CREUTZFELD W.: Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1813 - 1820 (1966)
- 15 DANE D. S., CAMERON C. H., BRIGGS M.: Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-positive hepatitis.
Lancet 695 - 698 (1970)
- 16 EISENBURG J., CHRISTOFORIS A.: Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der akuten Virushepatitis.
Fortschritte der Medizin 89, 317 - 327 (1971)

- 17 FIEDLER H., MAASS G., BAUMEISTER H. G., KATBEH Z., MILAUTZKI B.: HAA-Untersuchungen bei Blutspendern: Ein Methodenvergleich
Biotest-Mitteilungen 32, 10 - 13 (1973)
- 18 EKBLÖM L., OLSSON P., ABERG T.: The Effect of Gamma-Globulin in Prevention of Fibrinogen Transmitted Hepatitis.
Acta Chir Scand 133, 351 - 354 (1967)
- 19 GASSNER M., GROB P. J.: Hepatitis-epidemiologie in der Schweiz.
Schweiz. med. Wschr. 103, 1829 - 1833, 1873 - 1882 (1973)
- 20 GARIBALDI R. A.: Hämolyse-assoziierte Hepatitis.
Medizin 3, 101 (1974)
- 21 GILES J. P., MCCOLLUM R. W., BERNDTSON L. W., KRUGMANN S.: Viral Hepatitis: Relationship of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain.
New Eng J Med 281, 119 - 122 (1969)
- 22 GLATZEL H.: Unterschiedliches Risiko von Leberzirrhose bei Biertrinkern und Weintrinkern.
Med. Klin. 69, 469 - 474 (1974)
- 23 GÖCKE D. J., GREENBERG H. B., KAVY N. B.: Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis.
J. Amer. med. Ass. 212, 877 (1970)
- 24 GRUBER U. F.: Blutersatz
Springer-Verlag (1968)
- 25 HAMPERS C., PRAGER D., SENIOR J. R.: Post-Transfusion Anicteric Hepatitis.
Transfusion 480 (1965)

- 26 HASSLACHER CH., WAHL P., SANWALD R.: Australia-Antigen bei Diabetikern.
Dtsch. med. Wschr. 98, 301 - 304 (1973)
- 27 HENIGST W., ABAR B.: Langdauernde Ausscheidung von Australia-(SH-, HA-)Antigen im Urin Hepatitis-kranker.
Med. Klin. 68, 804 - 808 (1973)
- 28 HENIGST W.: Epidemiologische Beobachtungen über das Auftreten des Australia-(SH-, HB-)Antigens.
Münch. med. Wschr. 115, 2069 - 2073 (1973)
- 29 HENNEBERG G.: Zum Problem der Ätiologie der Hepatitis infectiosa.
Münch. med. Wschr. 109, 2525 - 2528 (1967)
- 30 HENNING H., TRIPATZIS I., v. BRAUN H. H., LÜDERS C. J.: Hepatitis-B-Antigen bei chronischen Leberkrankheiten.
Med. Klin. 68, 1503 - 1510 (1973)
- 31 HOLLAND P. V., WALSH J. H., MORROW A. G., PURGELL R. H.: Failure of Australia Antibody to Prevent Posttransfusion Hepatitis.
Lancet 553 - 555 (1969)
- 32 ITAL H., ARNOLD K.: Hepatitisprobleme in der Praxis.
DÄ 25, 1878 (1969)
- 33 KABOTH U., SCHOBER A., ARNDT H. J., VIDO I., SELMAIR H., GALLASH E., VERMA P., THOMSEN R., CREUTZFELD W.: Australia-(SH-)Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2157 - 2165 (1970)

- 34 KABOTH U.: Klinische Bedeutung des Hepatitis B-Antigens.
Internist 14, 554 - 563 (1973)
- 35 KISTLER G. S., SONNABEND W.: Antikörper gegen ein fetorenales Antigen in Hepatitis-B-Patienten, Trägern von Nierentumoren und gesunden Individuen.
Schweiz. med. Wschr. 104, 485 - 497 (1974)
- 36 KISTLER P., NITSCHMANN H.: Large Scale Production of Human Plasma Fractions.
Vox Sang. 7, 414 - 424 (1962)
- 37 KNOBLAUCH M., LÄMMLI J., VETTER D., SCHMID M.: Die subakut-nekrotisierende Hepatitis.
Internist 14, 596 - 603 (1973)
- 38 Persönliche Mitteilung von Herrn Dr. KIJNEN vom Blutspendedienst des Niederländischen Roten Kreuzes.
- 39 KRUGMAN S., WARD R., GILES J., BODANSKY O., JACOBS M.:
Infectious Hepatitis
New Engl. J. Med. 261, 729 - 734 (1959)
- 40 KRUGMAN S., WARD R., GILES J.: The Natural History of Infectious Hepatitis.
Amer. J. Med. 32, 717 - 728 (1962)
- 41 KRUGMANN S., GILES J., HAMMOND J.: Infectious Hepatitis - Evidence for Two Distinctive Clinical, Epidemiological and Immunological Types of Infection.
JAMA 200, 365 - 373 (1967)
- 42 KRUGMANN S., GILES J.: Viral Hepatitis - New Light on an Old Disease.
JAMA 212, 1019 - 1029 (1970)

- 43 LAUDA E.: Lehrbuch der Inneren Medizin
Springer-Verlag, Wien 1949 (zweiter Band)
- 44 LEDERMANN K. L.: Zur Frage der Hepatitisübertragung durch menschliche Plasmafraktionen.
Praxis 11, 273 - 276 (1960)
- 45 LEHMANN H., SCHÖBER A., SCHLAACK M.: Klinische Bedeutung des HB-Antikörpernachweis.
Münch. med. Wschr. 116, 1110 (1974)
- 46 LIEBERMEISTER R. G. A.: Hepatitis-B-Antigen bei Virushepatitis in München.
Med. Klin. 69, 1202 - 1207 (1974)
- 47 LONDON W. T., SUTNICK A. I., BLUMBERG B. S.:
Australia Antigen and Viral Hepatitis.
Annals of Internal Medicine 70, 55 - 59 (1969)
- 48 MARTINI G. A., DÖLLE W.: Idiopathische Leberzirrhose bei Frauen in der Menopause.
Klin. Wschr. 38, 13 - 20 (1960)
- 49 MARTINI G. A.: Einführung zum Thema "Hepatitis".
Internist 14, 545 (1973)
- 50 MARTINI G. A., STROHMEYER G.: Behandlung und Verhütung der akuten Virushepatitis (A und B).
Internist 14, 572 - 577 (1973)
- 51 MÖRL M.: Leberschäden durch Laxantien.
Medizin 2, VI - VII (1974)
- 52 MÜLLER R., MAESSMARTER J., ZEIDLER U., WITTNER W., DEICHER H.: 79. Tagung der Dtsch. Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden April 1973.
Münch. med. Wschr., Beilage 24 (1973)

- 53 MÜLLER-SEIFERT: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.
Verlag von J. F. Bergmann, München, S. 1058 (1966)
- 54 MÜTING D., MEHLER G.: Zur Epidemiologie und Klinik der akuten Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1985 - 1989 (1968)
- 55 NAS-NRC Tells Status of Hepatitis Screening Tests.
JAMA 211, 907 - 908 (1970)
- 56 NEEFE J. R., GELLIS S. S., STOKES J.: Homologous Serum Hepatitis and Infectious (Epidemic) Hepatitis.
Am. J. Med. 1, 3 - 22 (1946)
- 57 PESENDORFER F., KRASSNITZKY O.: Methoden der Au/SH-Antigenbestimmung.
14. Tagg. dtsch. Ges. Bluttransf. Bibl. haemat. 37, 217 - 225 (1970)
- 58 PRINCE A. M., GERSHON R. K., TAKAHASHI K.: The Use of Serum Enzyme Determinations to Detect Anicteric Hepatitis.
Transf. 120 - 134 (1965)
- 59 PRINCE A. M.: An Antigen Detected in the Blood During the Inkubation Period of Serum Hepatitis.
Proc. Nat. Acad. Sci. 60, 814 - 821 (1968)
- 60 REDEKER A. G., HOPKINS C. E., JACKSON B., PECK P.: A Controlled Study of the Safety of Pooled Plasma Stored in the Liquid State at $+0-32^{\circ}$ C for Six Months.
Transf. 8, 60 - 64 (1968)
- 61 SANWALD R., SAUERBRUCH T.: Australia-(SH-)Antigen Blutspendern und Empfängern.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2153 - 2156 (1970)

- 62 SATTER: Indikation und Therapie mit Blutbestandteilen.
Anästh. prax. 1, 125 (1966)
- 63 SCHNEIDER W., FRÖHLICH CH., FIEDLER H.: Derzeitiger Stand der Prophylaxe der Transfusionshepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 96, 377 (1971)
- 64 SCHOBER A., KABOTH U., THOMSEN R.: Probleme der Standardisierung der Australia(SH)-Antigenbestimmung.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1628 - 1632 (1971)
- 65 SCHOBER A., THOMSEN R.: Natur und Nachweis des Hepatitis-B-(Australia-)Antigens und seines Antikörpers.
Internist 14, 546 - 553 (1973)
- 66 SCHOBER A., THOMSEN P., KABOTH U., WÖRCH R.: Nachweis inapparenter Infektionen im Rahmen eines Ausbruchs von übertragbarer Gelbsucht mit positivem Australia(SH)-Antigen-Befund.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2582 - 2583 (1970)
- 67 SELENKA F., FIEGEL P.
Medical Tribune 111, 11 (1974)
- 68 SPIELMANN W., SEIDL S.: Zum derzeitigen Stand der HAA-Bestimmung in der Transfusionsmedizin.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1588 (1971)
- 69 SODOMANN C. P., HAVEMANN K.: Die Bedeutung zellulärer Immunreaktion bei der Hepatitis.
Internist 14, 583 - 595 (1973)

- 70 SODOMANN G. P., MARTINI G. A.: Klinik und Epidemiologie der Virushepatitis.
Internist 14, 564 - 571 (1973)
- 71 STILLE W., KUNKEL B., NERGER K.: Austern-Hepatitis
Dtsch. med. Wschr. 97, 145 - 147 (1972)
- 72 STROM W. D., HOY U., STILLE W.: Klinische und biochemische Unterschiede im Verlauf von Hepatitis infectiosa und Serumhepatitis.
Münch. med. Wschr. 116, 1031 - 1036 (1974)
- 73 THALER H.: Die chronische Hepatitis.
Wien. klin. Wschr., 844 - 848 (1962)
- 74 THALER H.: Leberbiopsie
Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. New York
(1969)
- 75 THALER H.: Systematische, morphologische und klinische Probleme der chronischen Hepatitis.
Internist 14, 604 - 614 (1973)
- 76 WEWALKA F.: Probleme der Serumhepatitis auf Grund von Au/SH-Antigen-Untersuchungen.
14. Tagg. dtsh. Ges. Bluttransf. Bibl. Haemat.
37, 235 - 242 (1971)
- 77 ZUCKERMANN A. J.: Viral Hepatitis and the Australia-SH-Antigen.
Nature 223, 569 - 572 (1969)
- 78 ZUCKERMANN A. J.: The Nature of the Au/SH-Antigen.
14. Tagg. dtsh. Ges. Bluttransf. Bibl. haemat.
37, 233 - 234
- 79 Kongreßbericht der Medical Tribune Nr. 11, S. 3
(1974) vom 9. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie.

Lebenslauf

Am 9. 7. 1947 wurde ich in Heidenheim an der Brenz als Sohn der Hausfrau Erika Wolf, geb. Hofmann, und des kaufmännischen Angestellten Heinz Wolf geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Heidenheimer altsprachlich naturwissenschaftlich ausgerichteten Gymnasiums, das ich 1966 nach dem Abitur verließ, begann ich 1967 an der Universität zu München das Medizinstudium, das ich 1972 mit dem Staatsexamen beendete. Zurückgekehrt nach Heidenheim verbrachte ich meine Medizinalassistentenzeit im dortigen Kreis=krankenhaus, wo ich auch zur Zeit meine Ausbildung zum praktischen Arzt wahrnehme.

Heidenheim 1975

